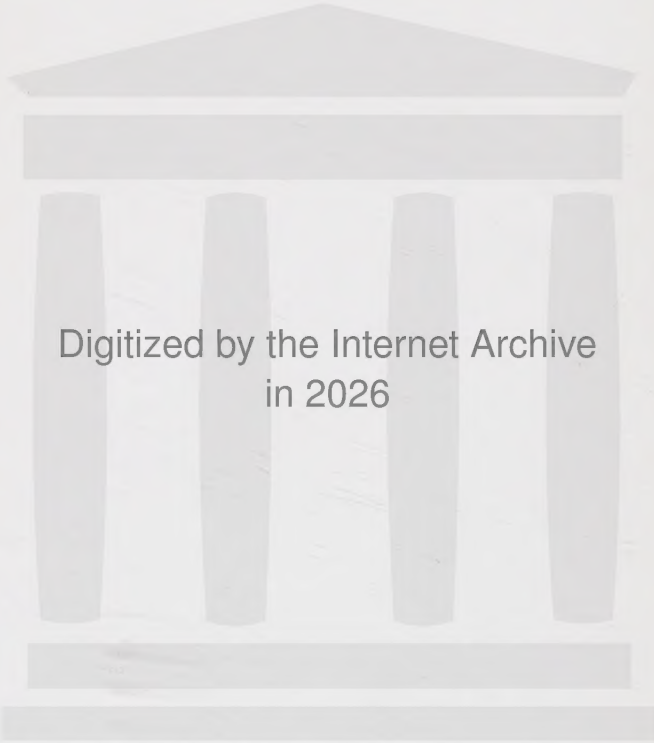


THESIS

MUNICH 1965

Untersuchungen mit intravenös
verabreichter Fructose bei gesunden,
leberkranken und
diabetischen Versuchspersonen

JOACHIM SUDERGAT



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Untersuchungen mit intravenös
verabreichter Fructose bei gesunden, leber-
kranken und diabetischen Versuchspersonen

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Joachim Sudergat
aus Breslau

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv.Doiz.Dr. H. Mehnert

Co-Referent: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. Otto Hug

Tag der mündlichen Prüfung: 6.7.65

Herrn Priv.Doiz.Dr. H. Mehnert
danke ich für die Überlassung des Themas,
für seine freundliche Unterstützung und
sein reges Interesse am Fortgang der Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	2
II. Untersuchungsgut und Methodik	4
1. Untersuchungsgut	4
2. Bestimmung von Glucose und Fructose im Blut und im Harn	7
3. Bestimmung von Lactat im Blut	10
4. Methodik	12
III. Ergebnisse	14
1. Kasuistik mit Tabellen 1 - 3	14
2. Abbildungen 1 - 7	20
3. Tabellarische Aufführung der eigenen Ergebnisse	27
IV. Diskussion	31
1. Besprechung des vorliegenden Schrifttums	31
2. Besprechung der eigenen Ergebnisse	37
V. Zusammenfassung	43
VI. Literaturverzeichnis	45

I. Einleitung

Unter den zur parenteralen Ernährung verwendeten Monosacchariden kommt der Fructose insofern eine besondere Bedeutung zu, als sie im Leberstoffwechsel besonders gut utlisiert und damit unter bestimmten Bedingungen auch insulinunabhängig verwertet werden kann. Diese Eigenschaft des Monosaccharids wird von den Zuckeralkoholen Sorbit und Xylit geteilt, so daß auch diese Substanzen wie der Fruchtzucker in der Therapie der Leberkrankheiten und des Diabetes mellitus an Interesse gewonnen haben.

Untersuchungen von S t u h l f a u t h , M e h n e r t und P e t t e (43), P e t t e (30), S i c k e r t (36), M e h n e r t , S u m m a und F ö r s t e r (21) sowie S u m m a (44) hatten unter normierten Versuchsbedingungen die gute Verwertbarkeit von Sorbit und Xylit in niedrigen und in hohen Konzentrationen bei Gesunden, Leberkranken und Diabetikern zeigen können. Obwohl von anderen Autoren wiederholt Untersuchungen bei intravenöser Infusion von Fructose vorgenommen wurden, standen vergleichende Fructosebelastungen am Menschen unter den gleichen Bedingungen wie bei der Prüfung der Zuckeralkohole noch aus.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll sein, die Verwertung intravenös verabreichter Fructose in niedrigen und hohen Konzentrationen am Menschen zu prüfen und die Ergebnisse mit den für die Xylit- und Sorbitverwertung erhobenen Befunden zu vergleichen. Insbesondere soll zur Frage der Verwertbarkeit des Fruchtzuckers bei Leberkrankheiten und Diabetes mellitus Stellung genommen werden, wobei - wenn möglich - eine Aussage zur Über- oder

Unterlegenheit des Monosaccharids gegenüber den Zuckeralkoholen gemacht werden sollte. Erstmals sollten diese klinisch-experimentellen Untersuchungen unter Verwendung einer neuen spezifisch enzymatischen Nachweismethode für Glucose und Fructose durchgeführt werden.

II. Untersuchungsgut und Methodik

1. Untersuchungsgut.

36 Versuchspersonen erhielten über 90 Min. eine Infusion von 10%iger Fructose (0,5 g/kg Körpergewicht). Dies entsprach im Hinblick auf Fructosemenge und Infusionsgeschwindigkeit etwa der in der Klinik üblichen Kohlenhydratzufuhr. Aus diesem Personenkreis wurden fünf Gruppen gebildet:

- Gruppe 1: 7 jüngere Patienten ohne Leberparenchymschaden und ohne Diabetes mellitus (Durchschnittsalter: 22 Jahre). Es handelte sich um stoffwechselgesunde Patienten, die wegen anderer Leiden stationär aufgenommen waren und kurz vor ihrer Entlassung standen.
- Gruppe 2: 8 ältere Patienten ohne Leberparenchymschaden und ohne Diabetes mellitus (Durchschnittsalter: 53 Jahre). Auch hier handelte es sich durchweg um stoffwechselgesunde Patienten, die wegen anderer Leiden stationär aufgenommen waren und kurz vor ihrer Entlassung standen.
- Gruppe 3: 5 ältere Patienten mit einem leichten Leberparenchymschaden (Durchschnittsalter: 66 Jahre). Ein Diabetes mellitus wurde als Nebentbefund nicht festgestellt.
- Gruppe 4: 7 ältere Patienten mit einem schweren Leberparenchymschaden (7 Cirrhosen, Durchschnittsalter: 52 Jahre). Auch hier bestand kein Diabetes mellitus.

Gruppe 5: 9 Patienten mit einem Diabetes mellitus verschiedenen Grades (Durchschnittsalter: 57 Jahre). Bei ihnen konnte kein Leberparenchymschaden festgestellt werden.

Gruppe 6: Hinzu kam eine weitere Gruppe von sechs jüngeren gesunden Normalpersonen ohne Leberparenchymschaden und ohne Diabetes mellitus (Durchschnittsalter: 26 Jahre), denen während eines Zeitraumes von 30 Min. 1 g 10%ige Fructose pro kg Körpergewicht infundiert wurde. Diese Versuchspersonen erhielten also im Vergleich zu denen der Gruppe 1 - 5 die doppelte Fructosemenge in einem Drittel der Zeit.

Diese Einteilung in sechs Gruppen, die auch schon S u m m a (5) bei seinen Untersuchungen über die Verwertbarkeit von Xylit angewendet hatte, sollten einerseits die Unterschiede in der Verwertung der Fructose zwischen stoffwechselgesunden, leber- und zuckerkranken sowie zwischen jüngeren und älteren Versuchspersonen deutlich werden lassen, andererseits einen unmittelbaren Vergleich der Ergebnisse von S u m m a mit den unsrigen ermöglichen.

Die Einteilung der Patienten mit einem Leberparenchymschaden in eine Gruppe mit einem leichten und eine Gruppe mit einem schweren Leberschaden wurde anhand der Anamnese sowie folgender klinischer Befunde vorgenommen:

Leberpalpation	SGOT	alkalische Phosphatase
bzw. -perkussion,	SGPT	Urobilin im Harn,
Elektrophorese und	Bromthalein-Test,	Leberblindpunktion
Gesamt-Eiweiß		
Serum-Bilirubin,		(gelegentlich Laparoskopie).

Am Tage vor der Infusion wurde von allen Versuchspersonen der Harn in drei Portionen gesammelt, und zwar in der Zeit von 8 - 12 Uhr, von 12 - 20 Uhr und von 20 - 8 Uhr. Die Menge jeder Harnportion wurde gemessen und eine Probe auf Glucose und Fructose untersucht. Die dabei festgestellte Fructosemenge wurde als "Leerwert" von der ausgeschiedenen Fructosemenge des Versuchstages abgezogen.

Am Versuchstag erhielten die Patienten morgens nüchtern eine einmalige Infusion von Fructose in der oben angegebenen Menge, Konzentration und Geschwindigkeit. Vorher und in bestimmten Abständen nach der Infusion wurden den Patienten Blutproben zur Bestimmung von Fructose, von Lactat und von Glucose entnommen. Für die Lactatbestimmung wurde Blut aus der ungestauten Cubitalvene verwendet, für die Bestimmung der Fructose und der Glucose Blut aus der Fingerbeere bzw. aus dem Ohrläppchen.

Die Blutentnahmen verteilten sich wie folgt:

	zur Bestimmung von
1.) vor der Infusion	Fructose Glucose Lactat
2.) am Ende der Infusion	Fructose Glucose Lactat
3.) 30 min nach Beendigung der Infusion	Fructose Glucose Lactat
4.) 60 min nach Beendigung der Infusion	Fructose Glucose
5.) 120 min nach Beendigung der Infusion	Fructose Glucose

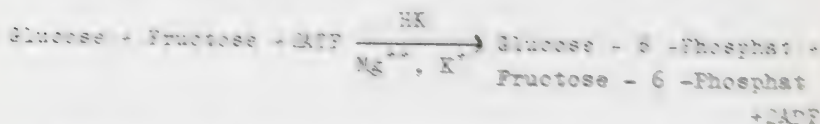
Da die Werte für Lactat bereits 30 min nach Beendigung der Infusion auf den Ausgangswert zurückgegangen waren, haben wir auf eine weitere Bestimmung des Lactatspiegels verzichtet.

Bei den Diabetikern war zu berücksichtigen, daß sie sich am Versuchstag in recht verschiedenen Stoffwechsel- ausgangslagen befanden. Als Kriterium hierfür konnte nur die Bestimmung des Nuchternfastenblutzuckers vor der Infusion dienen, der bei den einzelnen Patienten sehr erhebliche Differenzen aufwies. Es zeigte sich jedoch, daß sich das Niveau des Blutzuckerspiegels dann während des Versuches nicht mehr wesentlich veränderte. Daher erschien es für die statistische Bewertung der Befunde berechtigt, von vornherein den jeweiligen Nuchternfasten- zucker (= Ausgangswert) gleich 100 % zu setzen und bei den weiteren Berechnungen davon auszugehen.

Die Blut- und Harnuntersuchungen wurden nach folgenden Methoden vorgenommen:

2. Die Bestimmung von Glucose und Fructose im Blut und im Harn.

Die Methode lehnt sich an Angaben von S l e i n , G. I. C o r i und C. F. C o r i (36), (Boehringer- Testverfahren) an, die nur Nachweise der Fructose nach S c h m i d t (35) erweitert wurde. Die Bestimmung erfolgt in der Weise, daß nach Zugabe von Hexokinase (HK) sowohl Glucose als auch Fructose in Gegenwart von ATP phosphoryliert werden.



In Gegenwart von Glucose-6-Phosphatdehydrogenase (G-6-PDH) läuft zunächst folgende Reaktion ab:



TPNH ist in diesem System hochreaktiv und aufgrund seiner Absorption bei 340 bzw. 366 nm leicht zu bestimmen. Die in der Testflusszelle (0,1 cm. Best. mit 1 ml. 3,5 %iger Perchlorsäure entleert), gleichzeitig vorhandene Fructose wird durch ATP in Fructose-6-Phosphat übergeführt. Nach Stillstand der mit Hexokinase und G-6-PDH gestarteten Bestimmung der Glucose, die gegebenenfalls noch extrapoliert werden muß (weil die G-6-PDH mit Spuren von PGI verunreinigt ist, welches bereits schon in geringem Maße die in folgendem beschriebene Reaktion in Gang bringt), wird durch Zugabe von Phosphoglucoseisomerase (PGI) in einem zweiten Reaktionsschritt folgende Reaktion gestartet:



Das in der Untersuchungslösung vorhandene Fructose-6-Phosphat wird also ebenfalls unter Freisetzung von TPNH über Glucose-6-Phosphat in 6-Phosphogluconat übergeführt. Das TPNH ist durch seine Absorption bei 340 bzw. 366 nm wieder meßbar. Da beide Reaktionen genau stöchiometrisch verlaufen, kann aus den so erhaltenen Extinktionsdifferenzen die Glucose- und Fructosemenge berechnet werden.

Als Reagentien verwendet man

- 1.) Triäthanolamin-Puffer
Triäthanolamin-Hydrochlorid
Natriumcarbonat
Magnesiumsulfat
- 2.) Triphosphopyridinnucleotid (TPN⁺)
- 3.) Adenosin-5-triphosphat, Na-Salz (ATP)
- 4.) Hexokinase (HK)
- 5.) Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH)

6.) Phospho-Glucose-Isomerase (PGI)

7.) 3,6 %ige Perchlorsäure.

Die Reagentien 1 - 5 sind in einer Testkombination der Firma C.F.Boehringer & Söhne GmbH. Mannheim enthalten. Reagenz 6 wird von der gleichen Firma geliefert.

a) Bestimmung im Blut

In ein Zentrifugenglas gibt man 0,1 ml Blut und pipettiert hierzu 1 ml 3,6 %ige Perchlorsäure zur Enteiweißung. Hierauf wird 5 - 10 min lang bei 300 U/min zentrifugiert. Vom Überstand werden 0,2 ml zum Test eingesetzt.

In eine 10-mm-Küvette pipettiert man nacheinander:

2,60 ml Puffer

0,20 ml Probe (Überstand nach Enteiweißung)

0,10 ml TPN

0,10 ml ATP

Mit Plastikspatel gut durchmischen und im Photometer bei 366 nm den Leerwert ablesen.

0,02 ml HK/G-6-PDH einmischen, 10 min bei Raumtemperatur stehen lassen und erneut die Extinktion messen. Anschließend werden noch mehrere Ablesungen im 2-min-Abstand auf die Zeit der Zugabe von HK/G-6-PDH extrapoliert. Die Differenz der so erhaltenen Extinktion gegen den Leerwert geht in die Berechnung der in der Probe enthaltenen Glucosemenge ein.

Zur Bestimmung der Fructose wird unmittelbar anschließend 0,02 ml PGI hinzugegeben und wiederum nach einiger Zeit die Extinktion bei 366 nm bestimmt. Hierbei muß unbedingt

abgewartet werden, bis die Reaktion völlig zum Stillstand gekommen ist.

Die Berechnung der in der Probe enthaltenen Fructosemenge erfolgt aus der Differenz der am Schluß gemessenen Extinktion gegen die Extinktion, die vor Zugabe von PGI ermittelt wurde. Die Umrechnung der Extinktionsdifferenzen auf die Glucose- bzw. Fructosemengen im Blut erfolgt mit dem Faktor 893,5 (für die Messung bei 366 nm):

$$\text{Extinktionsdifferenz} \times 893,5 = \text{mg\% Glucose bzw. Fructose im Blut}$$

b) Bestimmung im Harn

Die Bestimmung der Glucose bzw. Fructose im Harn erfolgt nach derselben Methode. Bei sehr großen Mengen ist es jedoch erforderlich, statt 0,2 ml eine kleinere Harnmenge, etwa 0,02 ml oder 0,01 ml zu verwenden. Die dadurch entstandene Verdünnung ist bei der Berechnung zu berücksichtigen. Die Berechnung erfolgt für Glucose und Fructose mit dem Faktor 0,823 (für die Messung bei 366 nm):

$$\text{Extinktionsdifferenz} \times 0,823 \times \text{Vorverdünnung} = \text{mg Glucose/ml Probelösung}$$

3. Die enzymatische Bestimmung von Lactat im Blut

Bei der dieser Bestimmung zugrunde liegenden Reaktion dient Lactatdehydrogenase (LDH) als Katalysator.



Dabei liegt das Gleichgewicht weit auf der Seite von Lactat und DPN^+ , wird jedoch im alkalischen Milieu sowie durch DPN^+ -Überschuß völlig auf die Seite von $\text{DPNH} + \text{H}^+$ verschoben. Unter diesen Bedingungen wird das Lactat in das Pyruvat übergeführt, DPN^+ zu $\text{DPNH} + \text{H}^+$ hydriert. Das auf diese Weise entstandene DPNH dient als Meßgröße; seine Absorption wird im Eppendorf-Photometer bestimmt. Hierbei beträgt die Wellenlänge der Meßstrahlung 366 nm.

Als Reagentien werden verwendet:

1.) Glycin-Hydrazin-Puffer

Glycin: 18,767 g ad 250 aqua bidest.

Hydrazin-Sulfat: 13,013 g ad 250 aqua bidest.

2.) Diphosphopyridinnucleotid (DPN^+)

3.) Lactatdehydrogenase (LDH)

4.) 6 %ige Perchlorsäure.

Die Reagentien 1 - 3 sind in einer Testkombination der Firma C.F.Boehringer & Söhne GmbH. Mannheim enthalten.

Durchführung:

In ein Zentrifugenglas gibt man 1 ml Venenblut und pipettiert dazu 1 ml 6 %ige Perchlorsäure zur Enteiweißung; anschließend zentrifugiert man bei 300 U/min 5 - 10 min lang.

Der Überstand wird abgegossen und mit Kaliumcarbonatlösung auf einen pH-Wert von 7,2 eingestellt. Zu 0,1 ml des Überstandes gibt man Boehringers Testcombination "Biochemica", die

- 2,0 ml Glycin-Hydrazin-Puffer,
- 0,03 ml Lactatdehydrogenase (LDH) und
- 0,2 ml Diphosphopyridinnucleotid (DPN^+)

enthält.

Das Gemisch hält man eine Stunde im Wasserbad bei 25° C. Bei einer Wellenlänge der Meßstrahlung von 366 nm mißt man im Photometer die Extinktion gegen den Leerwert.

Die Berechnung der in der Probe enthaltenen Milchsäure erfolgt nach der Formel:

$$\frac{\Delta E \times V \text{ (Küvette)}}{3,3 \times 1000 \times 0,1 \times 1} = \mu\text{Mol/ml}$$

$$\frac{\Delta E}{1000} = \text{Extinktionsänderung}$$

$$3,3 = \text{molarer Extinktionskoeffizient von DPNH bei 366 nm}$$

$$0,1 = \text{Volumen der entweißten Testsubstanz}$$

$$1 = \text{Schichtdicke der Küvette.}$$

4. Methodik.

Zunächst wurden die Ergebnisse des Fructosespiegels, des Lactatspiegels und des Glucosespiegels im Blut sowie die Fructoseausscheidung im Harn für jede einzelne Versuchsperson ermittelt. Sodann wurden aus den oben beschriebenen sechs Gruppen die Mittelwerte der Einzelbestimmungen für den jeweiligen Zeitpunkt vor bzw. nach der Infusion errechnet. Die Streuungswerte wurden nach der Formel

$$s_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n(n-1)}}$$

bestimmt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 4 - 9 sowie in den Abbildungen 2 - 7 festgehalten.

Dabei war von Interesse einerseits der jeweilige Zeitpunkt der Maximalwerte für Fructose und Lactat nach der Infusion, andererseits der Zeitpunkt der Rückkehr zum Ausgangswert. Die Glucose wurde bestimmt, um zu sehen, ob die Infusion der Fructose den Blutzuckerspiegel der einzelnen Patientengruppen in irgendeiner Weise beeinflussen würde. Von besonderem Interesse war dies naturgemäß bei der Gruppe der Diabetiker. Die Fructoseausscheidung im Harn wurde auf einen Zeitraum von 24 Stunden nach der Infusion als Gesamtwert sowie auf die drei oben genannten Zeitabschnitte als Einzelwerte bestimmt.

III. Ergebnisse

1. Kasuistik

1. Junge Normalpersonen (kurz vor der Entlassung aus stationärer Behandlung)

- | | | |
|-----------|-----------|--------------------------------------|
| 1. N.S. | Diagnose: | Lymphogranulomatose |
| 2. St. H. | " | : Ulcus duodeni |
| 3. P.A. | " | : Popliteaverschluß rechts |
| 4. F.A. | " | : Hypoplasie re. Niere, Spina bifida |
| 5. W.K. | " | : Alimentäre Fettsucht |
| 6. Ö.K. | " | : Asthmoide Bronchitis |
| 7. M.R. | " | : Hypothyreose |

2. Alte Normalpersonen (kurz vor der Entlassung aus stationärer Behandlung)

- | | | |
|------------|---|--|
| 8. E.E. | " | : Sudeck li. Humerus, prox. Radius und Ulna |
| 9. B.A. | " | : Collum-Ca III |
| 10. H.A. | " | : Chron. Glomerulonephritis |
| 11. H.X. | " | : Arteriosklerotischer Verschluß
A.fem.li. |
| 12. Sch.G. | " | : Psychogene Gangstörung |
| 13. H.A. | " | : Lymphoretikulose |
| 14. M.U. | " | : Zustand nach Implantation eines künstl. Herzschrittmachers |
| 15. O.K. | " | : Exkretorische Pankreasinsuffizienz |

3. Patienten mit einem leichten Leberparenchymschaden

16. M.O.	Einzelbefund siehe Tabelle 1		
17. St.L.	"	"	1
18. M.A.	"	"	1
19. St.E.	"	"	1
20. F.M.	"	"	1

4. Patienten mit schwerem Leberparenchymschaden

21. P. W.	Einzelbefund siehe Tabelle 2		
22. A.Th.	"	"	2
23. Th.E	"	"	2
24. Sch.M.	"	"	2
25. F.L.	"	"	2
26. H.W.	"	"	2
27. K.R.	"	"	2

5. Patienten mit einem Diabetes mellitus verschiedenen Grades

28. G.J.	Einzelbefund siehe Tabelle 3		
29. W.K.	"	"	3
30. K.A.	"	"	3
31. Th.A.	"	"	3
32. G.W.	"	"	3
33. T.H.	"	"	3
34. P.S.	"	"	3
35. P.E.	"	"	3

6. Junge normale Versuchspersonen, die mit der doppelten Menge Fructose (1 g) in 30 min belastet wurden.

37. St. J.

38. E.W.

39. K.L.

40. Th. E.

41. S. P.

42. H.E.

Tabelle 1

Patienten mit einem leichten Leberparenchymschaden

Pat. Nr.	Diagnose	Leberbefund Palpat.	-Glob. %	Gesamt- eiweiß g%	Serum- bilirubin mg%	SGOT WE	SGPT WE	Bromthale- in-Test Retention in %	alkal. Phosphat.	Urobilin im Harn	Leberpunktat
16	Leberzell- schaden (Metastasenleber)	2 Qf.	26,9	7,4	0,63	24	-	19,2	12,9	Ø	-
17	Fettleber	3 Qf.	19,0	6,2	0,63	37	-	6,4	10,8	Ø	Indurierte Fett- leber, beginnende Fettcirrhose
18	Fettleber	3 Qf.	22,0	7,0	-	72,5	30,9	10,0	8,6	Ø	Schwere Leber- zellverfettung mit einzelnen Leberzellnekrosen
19	Hepato- pathie	nicht tast- bar	21,5	7,32	-	-	-	15,2	-	Ø	-
20	Bilärer Leberscha- den	2-3 Qf.	23,5	7,89	-	15	-	5,44	6,3	+	-

Tabelle 2

Patienten mit einem schweren Leberschaden

Pat. Nr.	Diagnose	Leber- befund palpat.	-Glob. %	Gesamt- eiweiß g%	Serum- bili- rubin mg%	SGOT WE	SGPT WE	Bromthalein- test Retention in %	alkal. Phosphat. KAE	Urobilin im Harn	Leberpunktat
21	Leber- cirrhose	3 Qf.	29,0	8,63	2 14	46	40	20,0	13,8	Ø	beginnende Cirrhose
22	chron. Hepatitis Leber- cirrhose	handbr.	40,6	8,46	1,15	95	-	53,0	10,2	++	schwere chron. Hepatitis, Cirrhose
23	Leber- cirrhose	3 Qf.	37,5	8,65	4,3	95	-	40,0	13,6	++	Lebercirrhose
24	Leber- cirrhose	handbr.	25,9	8,36	3,0	55	-	25,6	8,9	++	Lebercirrhose mit erheb- licher Ver- fettung
25	Leber- cirrhose	handbr.	31,4	6,58	0,66	67	-	30,4	21,4	+	Lebercirrhose
26	Kl.knotige Lebercirrho- se	1 Qf.	34,8	6,98	6,07	612	-	59,0	19,6	Ø	kleinknotige Lebercirrhose

27 *) schwere Leber-
cirrhose *) biopsisch gesichert, Einzelbefunde liegen nicht vor.

Tabelle 3Patienten mit einem Diabetes mellitus verschiedenen Grades

Patient Nr.	Diagnose	Therapieform
28	Diabetes mellitus	Diät allein
29	"	Diät 20 E. Altinsulin morgens 16 E Komb. Insulin nachmittags
30	"	Diät 40 E. Depotinsulin morgens 16 E Depot.-Insulin nachmittags
31	"	Diät 20 E. Komb. Insulin morgens 20 E Depot. Insulin abends
32	"	Diät allein
33	"	Diät 32 E Komb.-Insulin morgens 20 E Depot-Insulin abends, 3 x 1 Silubin
34	"	Diät 32 E Depot-Insulin morgens 12 E Depot-Insulin abends
35	"	Diät allein
36	"	Diät 3 x 1 Nadisan

Stoffwechselreaktionen des Sorbit und der Fructose

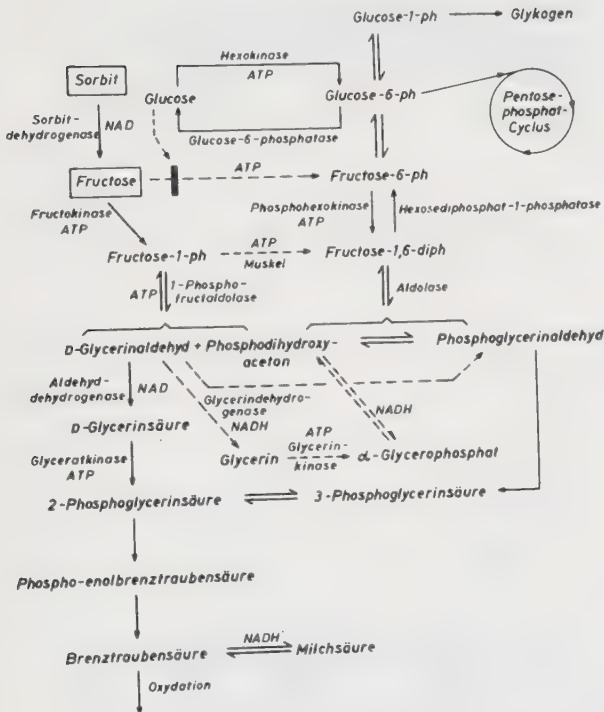


Abbildung 1

Ergebnisse der intravenösen Infusion von Fructose (0,5g/kg Körpergewicht/ 90 Min.) bei sieben jüngeren, nüchternen Versuchspersonen ohne Diabetes mellitus sowie ohne Leberparenchymschaden. Durchschnittsalter: 22 Jahre

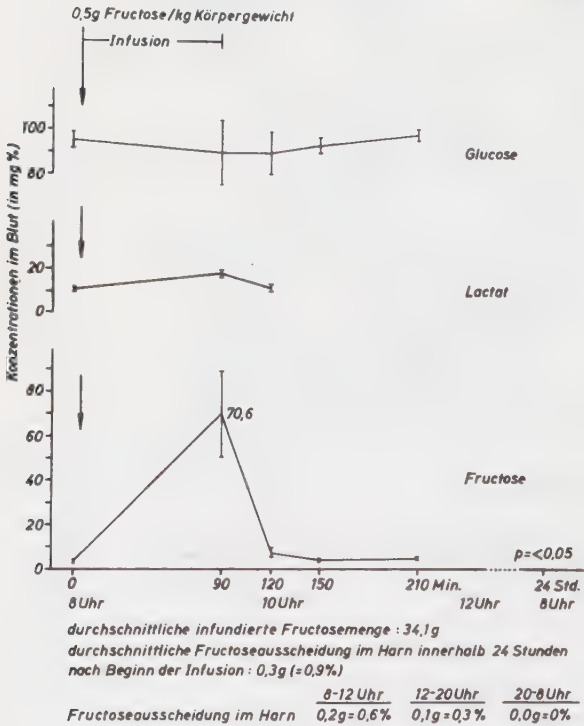


Abbildung 2

Ergebnisse der intravenösen Infusion von Fructose (0,5g/kg Körpergewicht/ 90 Min.) bei acht älteren, nüchternen Versuchspersonen ohne Diabetes mellitus sowie ohne Leberparenchymschaden. Durchschnittsalter: 53 Jahre

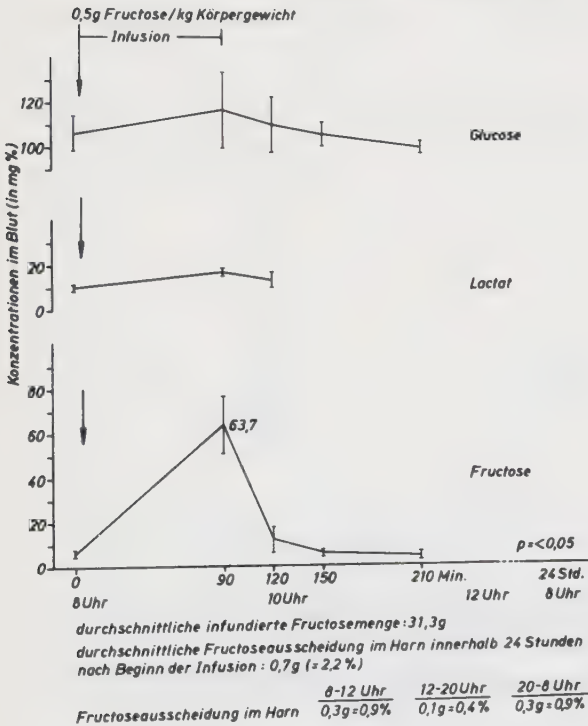
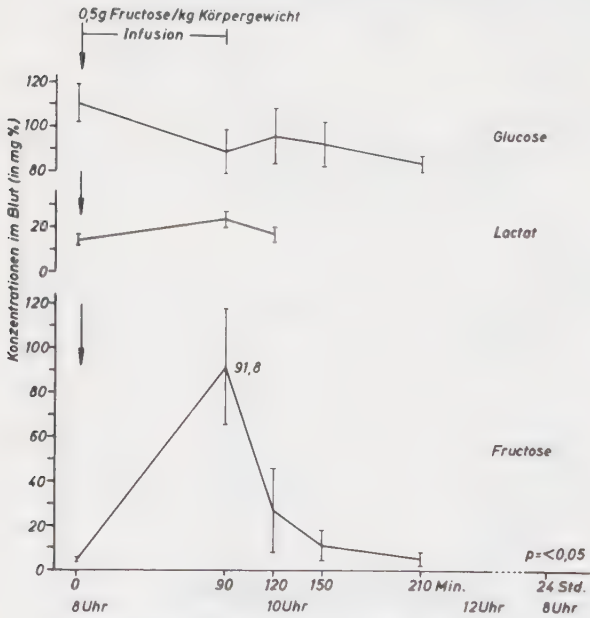


Abbildung 3

Ergebnisse der intravenösen Infusion von Fructose (0,5g/kg Körpergewicht/
90 Min.) bei fünf nüchternen Versuchspersonen mit einem leichten Leber -
parenchymschaden. Durchschnittsalter: 66 Jahre

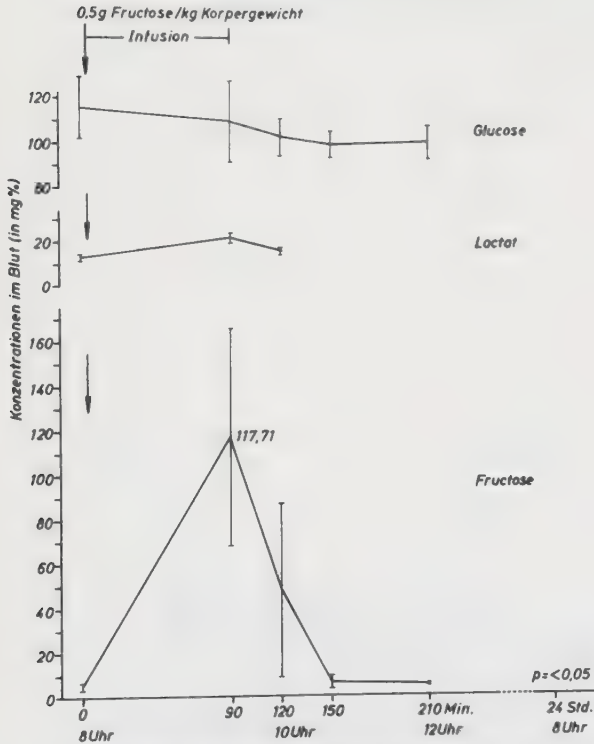


durchschnittliche infundierte Fructosemenge: 55,9 g
 durchschnittliche Fructoseausscheidung im Harn innerhalb 24 Stunden
 nach Beginn der Infusion: 0,3g (=0,8%)

	8-12 Uhr	12-20 Uhr	20-8 Uhr
Fructoseausscheidung im Harn	0,3g=0,8%	0,0g=0,0%	0,0g=0,0%

Abbildung 4

Ergebnisse der intravenösen Infusion von Fructose (0,5g/kg Körpergewicht / 90 Min.) bei sieben nüchternen Versuchspersonen mit schwerem Leberparenchymschaden. Durchschnittsalter: 52 Jahre



durchschnittliche infundierte Fructosemenge: 35,4 g

durchschnittliche Fructoseausscheidung im Harn innerhalb 24 Stunden nach Beginn der Infusion: 0,6g (= 1,7%)

	8-12 Uhr	12-20 Uhr	20-8 Uhr
Fructoseausscheidung im Harn	0,4 g = 1,1%	0,1 g = 0,3%	0,1 g = 0,3%

Abbildung 5

Ergebnisse der intravenösen Infusion von Fructose (0,5g/kg Körpergewicht/ 90 Min.) bei neun nüchternen Versuchspersonen mit einem Diabetes mellitus verschiedenen Grades. Durchschnittsalter: 57 Jahre

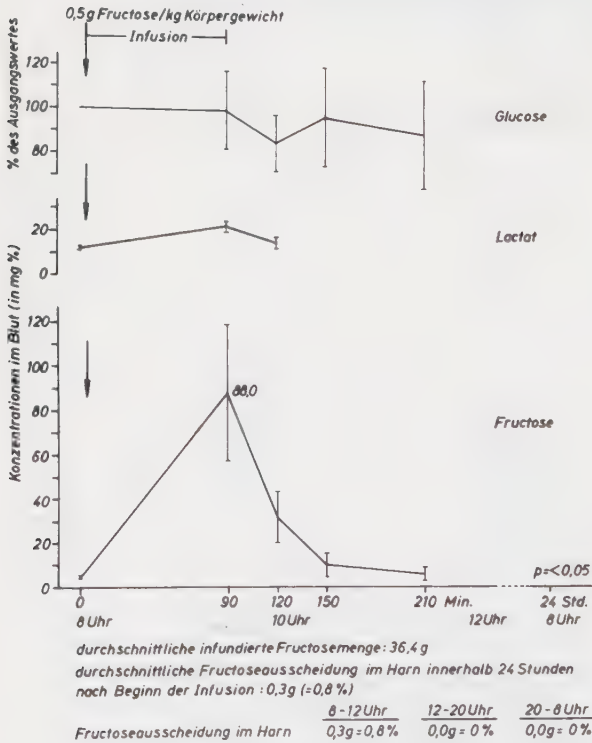


Abbildung 6

Ergebnisse der intravenösen Infusion von Fructose (1g/kg Körpergewicht / 30 Min.) bei sechs gesunden, nüchternen Versuchspersonen. Durchschnittsalter: 26 Jahre

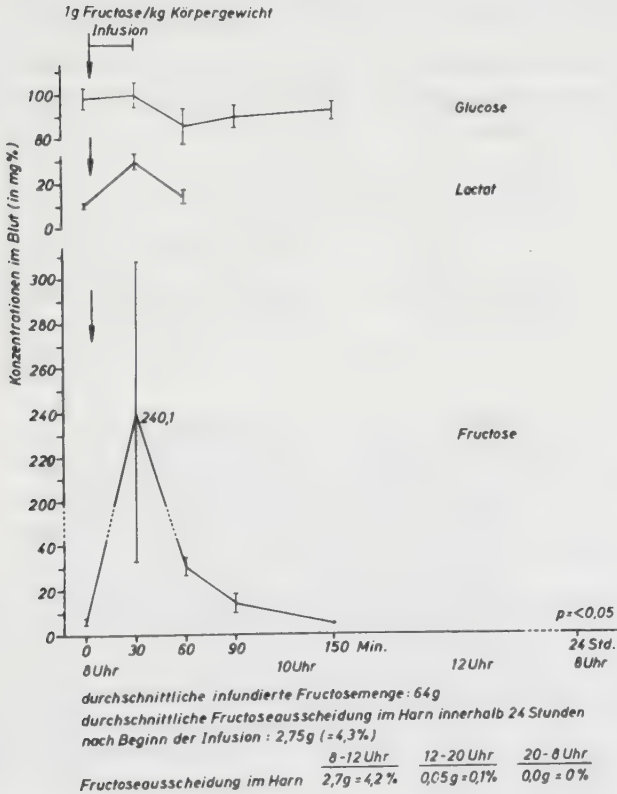


Abbildung 7

2. Tabellarische Aufführung der eigenen Ergebnisse

Tab. 4: Ergebnisse der Blutuntersuchungen auf Fructose, Glucose und Lactat bei 7 jüngeren Patienten ohne Leberparenchymschaden und ohne Diabetes mellitus (Gruppe 1) vor und nach intravenöser Infusion von 0,5 g Fructose/kg Körpergewicht/90 min. Mittelwerte der Einzelbestimmungen sowie Standardabweichung des Mittelwertes für $p = 0,05$ (Werte in Klammern).

	Fructose in mg%	Glucose in mg%	Lactat in mg%
Vor der Infusion	3,6 ($\pm 0,95$)	94,8 ($\pm 3,14$)	10,24 ($\pm 1,06$)
am Ende der Infusion	70,6 ($\pm 16,44$)	90,0 ($\pm 11,89$)	17,91 ($\pm 1,51$)
30 min nach Ende der Infusion	6,9 ($\pm 1,77$)	90,0 ($\pm 8,24$)	11,19 ($\pm 1,34$)
60 min nach Ende der Infusion	4,9 ($\pm 0,18$)	93,3 ($\pm 2,98$)	-
120 min nach Ende der Infusion	4,0 ($\pm 0,22$)	98,3 ($\pm 2,08$)	-

Tab. 5: Ergebnisse der Blutuntersuchungen auf Fructose, Glucose und Lactat bei 8 älteren Patienten ohne Leberparenchymschaden und ohne Diabetes mellitus (Gruppe 2) vor und nach intravenöser Infusion von 0,5 g Fructose/kg Körpergewicht/90 min. Mittelwerte der Einzelbestimmungen sowie Standardabweichung des Mittelwertes für $p = 0,05$ (Werte in Klammern).

vor der Infusion	6,1 ($\pm 1,12$)	106,6 ($\pm 6,8$)	10,7 ($\pm 1,2$)
am Ende der Infusion	63,7 ($\pm 11,29$)	117,4 ($\pm 14,7$)	17,5 ($\pm 1,6$)
30 min nach Ende der Infusion	20,7 ($\pm 4,98$)	110,5 ($\pm 10,9$)	13,9 ($\pm 2,6$)
60 min nach Ende der Infusion	7,0 ($\pm 2,33$)	106,5 ($\pm 4,7$)	-
120 min nach Ende der Infusion	5,5 ($\pm 1,7$)	100,4 ($\pm 2,4$)	-

Tab. 6: Ergebnisse der Blutuntersuchungen auf Fructose, Glucose und Lactat bei 5 älteren Patienten mit einem leichten Leberparenchymschaden ohne Diabetes mellitus (Gruppe 3) vor und nach intravenöser Infusion von 0,5 g Fructose/kg Körpergewicht/90 min. Mittelwerte der Einzelbestimmungen sowie Standardabweichung des Mittelwertes für $p = 0,05$ (Werte in Klammern).

	Fructose in mg%	Glucose in mg%	Lactat in mg%
Vor der Infusion	4,6 ($\pm 0,8$)	109,8 ($\pm 6,7$)	14,1 ($\pm 1,9$)
am Ende der Infusion	91,8 ($\pm 20,2$)	89,2 ($\pm 7,7$)	24,0 ($\pm 2,7$)
30 min nach Ende der Infusion	27,2 ($\pm 14,9$)	96,4 ($\pm 9,7$)	17,1 ($\pm 2,7$)
60 min nach Ende der Infusion	11,0 ($\pm 5,4$)	93,0 ($\pm 7,9$)	-
120 min nach Ende der Infusion	5,2 ($\pm 0,2$)	84,4 ($\pm 2,6$)	-

Tab. 7: Ergebnisse der Blutuntersuchungen auf Fructose, Glucose und Lactat bei 7 älteren Patienten mit einem schweren Leberparenchymschaden ohne Diabetes mellitus (Gruppe 4) vor und nach intravenöser Infusion von 0,5 g Fructose/kg Körpergewicht/90 min. Mittelwerte der Einzelbestimmungen sowie Standardabweichung des Mittelwertes für $p = 0,05$ (Werte in Klammern).

vor der Infusion	4,8 ($\pm 1,3$)	116,0 ($\pm 11,5$)	12,9 ($\pm 1,4$)
am Ende der Infusion	117,7 ($\pm 41,2$)	110,0 ($\pm 15,3$)	21,3 ($\pm 1,9$)
30 min nach Ende der Infusion	47,8 ($\pm 34,3$)	103,0 ($\pm 7,0$)	15,1 ($\pm 1,4$)
60 min nach Ende der Infusion	6,2 ($\pm 2,5$)	99,5 ($\pm 4,8$)	-
120 min nach Ende der Infusion	4,6 ($\pm 0,2$)	101,2 ($\pm 6,2$)	-

Tab. 8: Ergebnisse der Blutuntersuchungen auf Fructose, Glucose und Lactat bei 9 Patienten mit einem Diabetes mellitus verschiedenen Grades ohne Leberparenchymschaden (Gruppe 5) vor und nach intravenöser Infusion von 0,5 g Fructose/kg Körpergewicht/90 min. Mittelwerte der Einzelbestimmungen sowie Standardabweichung des Mittelwertes für $p = 0,05$ (Werte in Klammern). Für die Berechnung der Mittelwerte und der Standardabweichung der Mittelwerte für Glucose wurden die Ausgangswerte gleich 100,0 mg% gesetzt.

	Fructose in mg%	Glucose in mg%	Lactat in mg%
Vor der Infusion	4,3 ($\pm 0,2$)	100,0	11,7 ($\pm 0,8$)
am Ende der Infusion	88,0 ($\pm 27,1$)	99,0 ($\pm 15,6$)	21,7 ($\pm 1,9$)
30 min nach Ende der Infusion	31,8 ($\pm 10,4$)	84,1 ($\pm 11,7$)	14,2 ($\pm 2,2$)
60 min nach Ende der Infusion	9,8 ($\pm 4,8$)	95,9 ($\pm 19,6$)	-
120 min nach Ende der Infusion	5,8 ($\pm 2,6$)	87,8 ($\pm 21,6$)	-

Tab. 9: Ergebnisse der Blutuntersuchungen auf Fructose, Glucose und Lactat bei 6 jungen gesunden Versuchspersonen (Gruppe 6) vor und nach intravenöser Infusion von 1,0 g Fructose/kg Körpergewicht/30 min. Mittelwerte der Einzelbestimmungen sowie Standardabweichung des Mittelwertes für $p = 0,05$ (Werte in Klammern).

vor der Infusion	6,5 ($\pm 1,0$)	98,2 ($\pm 3,7$)	10,1 ($\pm 0,9$)
am Ende der Infusion	240,1 ($\pm 3,2$)	100,6 ($\pm 4,3$)	28,9 ($\pm 2,6$)
30 min nach Ende der Infusion	30,0 ($\pm 3,2$)	86,3 ($\pm 6,5$)	14,3 ($\pm 2,5$)
60 min nach Ende der Infusion	14,1 ($\pm 3,4$)	91,0 ($\pm 4,2$)	-
120 min nach Ende der Infusion	4,6 ($\pm 0,3$)	94,0 ($\pm 3,3$)	-

Anmerkung zu Tab. 9:

Die durchschnittliche Glucoseausscheidung im Harn betrug bei 6 Diabetikern dieser Gruppe, die den Harn jeweils 24 Stunden lang sorgfältig gesammelt hatten, am Vortag 5,9 g und am Versuchstag 7,4 g. Es ist zu bedenken, daß diese Patienten am Versuchstag die gleichen Nahrungsmittelmengen wie am Vortag erhielten. Es fand lediglich eine Verschiebung des ersten Frühstücks auf den Zeitpunkt 30 min nach der Infusion statt. Die Patienten erhielten also zu ihrer gewohnten Diät noch durchschnittlich 36 g (= 3 BE) Kohlenhydrate in Form der infundierten Fructose bei gleichbleibender Insulin- bzw. Tablettenmedikation. Ferner ist zu bedenken, daß dieser Durchschnittswert ganz maßgeblich beeinflußt wird durch die hohe Glucoseausscheidung einer jugendlichen Diabetikerin am Versuchstag. Diese Patientin hatte vor Beginn der Fructose-Infusion mit 323 mg% zufällig einen wesentlich schlechteren Blutglucosewert als am Vortag, an dem die Blutglucosewerte so niedrig waren (weniger als 180 mg%), daß nicht einmal Harnzucker ausgeschieden wurde. In dieser schlechten Stoffwechselsituation wird bekanntlich die Fructose weitgehend in den Prozeß der Glucoseneubildung einbezogen. Die Mehrausscheidung von Glucose von 28 g am Versuchstag entspricht zufällig sogar genau der verabreichten Fructosemenge (28 g).

IV. Diskussion

1. Besprechung des vorliegenden Schrifttums.

Über die Fructose, ihr Vorkommen in Tier- und Pflanzenwelt, ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften, ihre Stellung im Intermediärstoffwechsel des Menschen sowie über die daraus resultierenden therapeutischen Einsatzmöglichkeiten existiert ein umfangreiches Schrifttum, auf das hier nur so weit eingegangen sei, wie es für unsere Fragestellung erforderlich ist.

Die Fructose ist im Pflanzenreich weit verbreitet und wird von Tier und Mensch über die Nahrung aufgenommen. Die Resorption aus dem Darm erfolgt ziemlich rasch, jedoch langsamer als die der Glucose, wie Untersuchungen von M e h n e r t, S t u h l f a u t h u. Mitarb. (19) ergaben, die später von M e h n e r t und F ö r s t e r (20) mit einer neuen clearance-ähnlichen Methodik bestätigt wurden. Das Hauptorgan für die Weiterverwertung der Fructose im Organismus ist die Leber, wie M e n d e l o f f und W e i c h s e l b a u m (22) durch Katheterisierung der Lebervenen zeigen konnten. In viel geringerem Umfang sind auch Darmschleimhaut, Niere und Muskulatur daran beteiligt.

Die Stoffwechselreaktionen der Fructose sind in der Abb. 1 dargestellt.

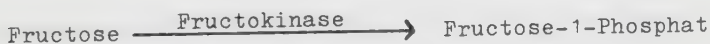
Man sieht, daß die Fructose im Organismus nicht unmittelbar über Fructose-6-Phosphat in Glucose übergeführt wird, sondern daß nach Phosphorylierung an C_1 das entstandene Fructose-1-Phosphat in zwei C_3 -Bruchstücke (D-Glycerinaldehyd und Phosphodihydroxyaceton) gespalten wird, eine

Reaktion, die zuerst 1912 von Oppenheimer (29) beschrieben und später von vielen anderen Autoren bestätigt wurde.

Entsprechend der Tatsache, daß die Leber die Hauptlokalisation des Fructoseabbaus darstellt, finden sich hier auch die beiden dafür wichtigen Enzyme, nämlich die

1. Fructokinase.

Sie ist unspezifisch und wirkt außer auf Fructose auch noch auf L-Sorbose, D-Tagatose, L-Arabinose und Ketoheptosen (L-Galaktoheptulose, D-Altroheptulose) (Leuthardt u. Testa (15,16) sowie Kuyper (13)). Das Ferment wirkt in Gegenwart von ATP und wird durch K^+ - Ionen und Mg^{++} - Ionen aktiviert. Es wurde erstmals im Jahre 1947 von Cori und Slein dargestellt. Bei der Fructose katalysiert es die Reaktion:



2. 1-Phosphofructaldolase,

ein spezifisch auf Fructose-1-Phosphat eingestelltes Ferment, welches zuerst unabhängig voneinander durch Hers und Kusaka (7) sowie Leuthardt, Testa u. Mitarb. (17) beschrieben wurde. Es katalysiert die folgende Reaktion:



Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt normalerweise weit auf der linken Seite, wird jedoch nach rechts verlagert, wenn eines der Spaltstücke ständig abgefangen wird.

Der Abbau der Fructose im Organismus zu den C_3 -Bruchstücken geschieht außerordentlich rasch. Aus diesem Grunde wurden sowohl nach peroraler wie auch nach intravenöser Darreichung am Menschen niemals hohe Fructose Spiegel im Blut über längere Zeit erreicht (S t u h l - f a u t h 41, 42). Als Zeichen der Entstehung dieser C_3 -Verbindungen kommt es zu einem schnellen und kräftigen Anstieg des Milchsäure- und Brenztraubensäurespiegels (D u n k e r u. H a l b a c h , 3, P l e t s c h e r 32). Desgleichen kommt es zu einer stärkeren Kohlensäureausscheidung in der Atemluft, die einerseits Ausdruck des verstärkten Abbaus der Fructose zu Kohlensäure ist, andererseits sich daraus erklärt, daß die Kohlensäure durch die entstehenden C_3 -Carbonsäuren aus den Körperflüssigkeiten ausgetrieben wird, worauf bereits J o h a n s - s o n (9,10) im Jahre 1904 hingewiesen hat.

Auf der Stufe der C_3 -Bruchstücke tritt die Fructose in den allgemeinen Kohlenhydratstoffwechsel ein. Hier ist vor allem von Bedeutung, daß Fructose ein guter Glykogenbildner ist. Dies hat namentlich P f l ü g e r (31) gezeigt, der Hunde über längere Zeit ausschließlich mit Fructose fütterte und aus dem Leberglykogen reine D-Glucose hydrolysierte. Daneben konnten B e r t h e t , J a c q u e s u. Mitarb. (2) nachweisen, daß durch Fructose mehr C_{14} -Glucose in Glykogen eingebaut wird. Die Umwandlung der Fructose in Glucose erfolgt ebenfalls auf dem Umweg über die C_3 -Verbindungen (siehe Abb. 1). Es werden Phosphodihydroxyaceton und Phosphoglycerinaldehyd zu Fructose-1,6-diphosphat verbunden und über Fructose-6-Phosphat und Glucose-6-Phosphat in Glucose übergeführt.

Eine unmittelbare Wirkung der Fructose auf den Glucosestoffwechsel, die von verschiedenen Autoren beschrieben (14, 37, 33, 41) und von S t r a u ß und H i l l e r (39) als "Mitnahmeeffekt" bezeichnet wurde, besteht darin, daß nach peroralen und i.v. Gaben von Fructose der Glucosespiegel im Blut deutlich absinkt. Eine gesicherte Erklärung hierfür ist noch nicht gegeben. Am wahrscheinlichsten erscheint jedoch, besonders auf Grund der Untersuchungen von W o l f (46) sowie F r o e s c h, P r a d e r u. Mitarb. (6) im Zusammenhang mit der hereditären Fructoseintoleranz, die Annahme, daß durch Fructose die Glucosefreisetzung aus der Leber gehemmt wird.

Die Nierenschwelle der Fructose liegt bei etwa 10 - 20 mg%. Das entspricht etwa auch der oberen Grenze des nach peroraler Zufuhr gewöhnlich erreichten Blutfructosespiegels. L e v i n e u. H u d d l e s t o n (18) haben durch Versuche beim Hund festgestellt, daß Fructose in der Niere rückresorbiert wird.

Das Verhalten der Fructose im Intermediärstoffwechsel und die Tatsache, daß sie vom Organismus weitgehend insulinunabhängig verwertet werden kann, haben dazu geführt, den Fruchtzucker bei der Therapie des Diabetes und der Leberkrankheiten zu verwenden.

Der Einsatz der Fructose in der Lebertherapie beruht insbesondere auf der Beobachtung vieler Autoren (27, 12, 26, 4 beim Tier, 1, 43, 11, 34 beim Menschen), daß auch die schwer geschädigte Leber noch imstande ist, die Fructose zu verwerten, und zwar zu einem Zeitpunkt, bei dem Glucose nicht mehr utlisiert wird. S t u h l f a u t h, M e h n e r t u. Mitarb. (43) haben gezeigt, daß auch bei schweren Leberschäden nach Sorbitgaben der Blutspegel

des Fructzuckers nur unwesentlich gegenüber dem gesunden Probanden ansteigt, Sorbit wird bekanntlich im Stoffwechsel durch eine einfache Dehydrierung mit Hilfe der Sorbitdehydrogenase in Fructose verwandelt und dann in der üblichen Weise weiter abgebaut (siehe Abb. 1). Nach W i l d h i r t (45) gehört die Fructose zur Basistherapie des Leberkoma, weil die schwer geschädigte Leber daraus noch Glykogen aufbauen und Energie gewinnen kann.

Beim Diabetes wurde schon um die Jahrhundertwende versucht, Fructose in die Diätetik einzuführen (v. N o o r d e n 28). Später beobachteten S t r a u ß u. H i l l e r (39, 40), daß insulinbedürftige Diabetiker Lävulosezulagen von 50 g pro Tag ohne Zunahme der Glykosurie tolerierten. Erst bei Gaben über 90 g täglich stieg die Harnzuckerausscheidung signifikant an. Diese Beobachtungen treffen jedoch in der Regel nur für ältere stabile Diabetiker zu. Bei den Diabetikern vom jugendlichen instabilen Typ verschlechtert sich die Stoffwechsellage nach Fructosegaben rasch, weil bei ihnen die Fructose in verstärktem Maße in Glucose übergeführt wird.

Beim diabetischen Koma zeigt die Fructose insofern eine günstige Wirkung, als nach Fructosegaben (zusätzlich zum Insulin) sich die Acidose rascher bessert als nach Glucosegaben (H i l l e r 8, M o o r h o u s e u. K a r g 25) und auch die Ketonkörper schneller zurückgehen (M i l l e r u. Mitarb. 23, 24).

S u m m a (44) konnte zeigen, daß der fünfwertige Zuckeralkohol Xylit, der wie Fructose hauptsächlich in der Leber verwertet wird, bei Leberkranken und Diabetikern gut und nahezu vollständig utilized wird. Dabei erwies sich,

daß Unterschiede in der Verwertung weniger vom Gesundheitszustand als vielmehr vom Lebensalter der Patienten abhängig waren. Ältere Patienten hatten größere Schwierigkeiten den Xylit zu verwerten als jüngere. Bei den Diabetikern kam es zu einem deutlichen Abfall der Blutzuckerwerte unmittelbar nach der Infusion. Die Ausscheidung im Harn unterschied sich nicht von der der anderen Patientengruppen und lag einheitlich bei etwa 8 - 10 % der zugeführten Xylitmenge.

Xylit ist ein natürlich vorkommender Metabolit des Kohlenhydratstoffwechsels im sogenannten Glucuronsäure-Xylulose-Zyklus und wird über D-Xylulose-5-Phosphat dem Pentosephosphat-Zyklus und damit der weiteren Verwertung im Organismus zugeführt. Er wird somit ebenso insulinunabhängig verwertet wie Fructose und wie der erwähnte sechswertige Zuckeralkohol Sorbit.

Für die Utilisation des Sorbit konnten M e h n e r t u. P e t t e (43) ähnliche Befunde erheben wie S u m m a (44) für die des Xylit.

Es sollte nun geprüft werden, wie sich Fructose, unter den gleichen Bedingungen wie Xylit gegeben, im Organismus verhält, damit die Verhaltensweisen beider miteinander verglichen werden können.

2. Diskussion der eigenen Ergebnisse

Durch unsere Untersuchungen sollte geprüft werden, wie sich die Verwertung höherer intravenöser Gaben von Fructose (0,5 g/kg Körpergewicht/90 min) bei jüngeren und älteren stoffwechselgesunden Versuchspersonen sowie bei Leberkranken und Diabetikern verhält. Zusätzlich wurde noch eine Gruppe jüngerer gesunder Versuchspersonen unter verschärften Bedingungen geprüft. Sie erhielten jeweils 1,0 g/kg Körpergewicht/30 min. Die Ergebnisse sollten in Beziehung gesetzt werden zu denen, die M e h n e r t , S u m m a und F ö r s t e r (21) mit Xylit unter denselben Versuchsbedingungen bei den gleichen Personengruppen erhalten hatten.

Dabei erwies sich als zweckmäßig, die Leberkranken in solche mit einem leichten und solche mit einem schweren Leberschaden zu unterteilen. Hierfür wurden sowohl der klinische Befund als auch die Ergebnisse der Laboratoriumsuntersuchungen und in manchen Fällen der Leberpunktion herangezogen.

Als Kriterien für eine gute Utilisation der Fructose im Organismus nach intravenöser Zufuhr kann man mit gutem Recht folgende Befunde ansehen:

- a) niedrige Fructosespiegel im Blut mit geringer Streuung innerhalb der jeweiligen Gruppe,
- b) rascher Abfall der Fructosewerte und geringe Fructosurie,
- c) keine Hyperglucosämie und keine Glucosurie sowie
- d) ein kräftiger Anstieg des Milchsäurespiegels im Blut mit raschem Abfall.

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien ließ sich innerhalb der einzelnen Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Verwertung der Fructose erkennen ($p = 0,05$). Die Einzelheiten sind in den Abb. 2 - 7 und in den Tab. 4 - 9 dargestellt.

Ähnlich wie bei den Untersuchungen von Summa (44) spielt auch bei unseren Ergebnissen das Lebensalter der Patienten eine Rolle, weshalb das durchschnittliche Lebensalter in den einzelnen Gruppen hier noch einmal wiedergegeben sei:

Gruppe 1: jüngere stoffwechselgesunde Versuchspersonen:	22 Jahre
Gruppe 2: ältere stoffwechselgesunde Versuchspersonen:	53 Jahre
Gruppe 3: Patienten mit einem leichten Leberschaden:	66 Jahre
Gruppe 4: Patienten mit einem schweren Leberschaden:	52 Jahre
Gruppe 5: Patienten mit einem Diabetes mellitus	57 Jahre
Gruppe 6: jüngere stoffwechselgesunde Versuchspersonen, die unter verschärften Bedingungen untersucht wurden:	26 Jahre

Bei Betrachtung der Mittelwerte der Fructosespiegel im Blut fällt auf, daß bei den älteren Patienten der Abfall dieser Spiegel deutlich gegenüber dem der jüngeren Versuchspersonen verzögert ist. Dies scheint dafür zu sprechen, daß ältere Menschen doch größere Schwierigkeiten haben, Fructose zu utilisieren als jüngere. Ähnliche Beobachtungen ergeben sich bei der Betrachtung der Resultate von Patienten mit einem Leberschaden: hier ist sowohl der Gipfel des Fructoseanstiegs erhöht als auch

der Abfall gegenüber dem der gesunden Versuchspersonen verzögert. Dabei unterscheiden sich die Patienten mit einem schweren Leberschaden von denen mit einem leichten noch einmal deutlich insofern, als bei ihnen anscheinend die Fructose langsamer utilized wird. Demgegenüber hält sich der Gipfel des Fructoseanstiegs bei den Diabetikern auf gleicher Höhe wie bei den Gesunden; lediglich der Abfall ist auch hier ein wenig verzögert. Es muß jedoch betont werden, daß diese Unterschiede letzten Endes gering und auch nicht signifikant sind. Bei allen Gruppen von Versuchspersonen ist nach einem mehr oder weniger großen Anstieg der Blutfructose unmittelbar nach Beendigung der Infusion ein sehr rascher Abfall der Werte zu verzeichnen. In der Regel ist nach 30 bis 60 min der Ausgangswert wieder erreicht, was für eine rasche Utilisation der Fructose auch bei Patienten in höherem Lebensalter und mit schwerem Leberschaden spricht.

Von besonderem Interesse waren naturgemäß die Ergebnisse der Gruppe 6 (jüngere normale Versuchspersonen, die 1,0 g Fructose/kg Körpergewicht innerhalb von 30 min erhalten hatten). Es erwies sich, daß auch bei dieser Gruppe nach einem kräftigen Anstieg der Fructose unmittelbar nach Ende der Infusion ein sehr schneller Abfall des Fructosespiegels folgte und daß dieser bereits nach 30 min den Ausgangswert fast wieder erreichte. Die Bedeutung dieses Befundes wird besonders deutlich, wenn man ihn mit den Ergebnissen vergleicht, die

S u m m a (44) bei derselben Versuchspersonengruppe mit Xylit erzielt hat. Der Xylit erreicht zufällig genau denselben Gipfel des Blutspiegels, fällt jedoch entschie-

den langsamer ab (Gipfel 238,2 mg%, nach 30 min 98,0 mg%, erst 180 min nach Ende der Infusion ist der Ausgangswert annähernd wieder erreicht). Bedenkt man überdies, daß die höchsten Blutspiegel nach der Fructosebelastung bei den Gruppen 1 bis 5 durchschnittlich das Doppelte bis Dreifache der Xylitspiegel betragen (nach den Ergebnissen von S u m m a - siehe vergleichende Tabelle 10 !), so spricht die Tatsache, daß dies bei der Gruppe 6 nicht der Fall ist, sondern hier beide Gipfel dieselbe Höhe erreichen, ebenfalls für die außerordentlich rasche und vollständige Utilisation der Fructose bei dieser Versuchspersonengruppe. Zum Vergleich seien die Gipfel der Blutspiegel von Fructose und Xylit bei den einzelnen Personengruppen in der folgenden Tab. 10 gegenübergestellt. In dieser Tabelle finden sich außerdem die Durchschnittswerte der Fructosespiegel nach Belastungen mit dem Zuckeralkohol Sorbit, die P e t t e (30) unter ähnlichen Bedingungen bei etwa denselben Personengruppen durchgeführt hat.

	Fructose mg%	Xylit mg%	Fructose nach Sorbit- belastung (mg%)
Gruppe 1	70,6	33,9	16,9 *)
Gruppe 2	63,7	42,8	
Gruppe 3	91,8	36,3	18,4
Gruppe 4	117,7	47,6	22,0
Gruppe 5	88,0	43,7	-
Gruppe 6	240,1	238,2	-

Tab. 10

*) stoffwechselgesunde Versuchspersonen mit einem Durchschnittsalter von 36 Jahren

Unsere Ergebnisse stehen demnach in Einklang mit den Befunden von S u m m a (44) und P e t t e (30), die für Xylit und Sorbit ebenfalls eine etwas verzögerte Verwertung bei den älteren und leberkranken Patienten beobachten konnten.

Allen drei Substanzen gemeinsam ist die insgesamt außerordentlich rasche und vollständige Utilisation, die sich im schnellen Abfall der Blutspiegel und gleichzeitig einem starken Anstieg der Milchsäurespiegel im Blut zu erkennen gibt, den auch wir bei allen Versuchspersonengruppen feststellen konnten.

Die Betrachtung der Blutglucosespiegel läßt bei allen Gruppen nur geringe Schwankungen während der Versuchszeit erkennen (siehe Abb. 2 - 7). Bei allen Gruppen, außer der Gruppe 2, ist die von S t r a u ß und H i l l e r (39) als "Mitnahmeeffekt" bezeichnete Erscheinung zu beobachten, daß nach Fructosegaben der Blutzuckerspiegel leicht absinkt, um nach einer gewissen Zeit wieder zum Ausgangspunkt zurückzukehren. Bei keinem Patienten der Gruppen 1 bis 4 und 6 kam es nach der Fructosebelastung zu einer verstärkten Glucosurie. Im Hinblick auf die Glucoseausscheidung im Harn steht naturgemäß die Gruppe der diabetischen Patienten (Gruppe 5) im Mittelpunkt des Interesses. Wie bereits in der Anmerkung zu Tab. 9 erwähnt wurde, erhielten diese Patienten die Fructose zusätzlich zu ihrer gewohnten täglichen Nahrungsmittelmenge in einer durchschnittlichen Menge von 36 g. Die Tatsache, daß dabei die Glucosemehrausscheidung im Harn am Versuchstag nur 1,6 g gegenüber der des Vortages betrug, spricht dafür, daß diese 36 g ohne Erhöhung der Insulin- oder Tablettenmedikation zusätzlich utilized

werden konnten. Berücksichtigt man ferner, daß, wie bereits in der Anmerkung zu Tab. 9 gesagt, die Mehrausscheidung fast ausschließlich auf das Konto einer instabilen jugendlichen Diabetikerin kam, so kann man wohl mit gutem Recht sogar von einer, wenn auch geringen, Verbesserung der Stoffwechselsituation durch die Fructosegabe sprechen.

Die Ausscheidung der Fructose im Harn erreichte mit 5 % der zugeführten Menge den höchsten Wert bei der Gruppe 6. Danach folgten mit etwa 2 % die Gruppen 2 und 4, also die älteren stoffwechselgesunden Personen und die Patienten mit einem schweren Leberschaden. Bei den übrigen Gruppen lag die Ausscheidung unter 1 %. Auch dies spricht für die hervorragende Utilisation der Fructose im Organismus.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Fructose gegenüber dem Xylit zwar einen stärkeren Anstieg, dafür aber einen rascheren Abfall der Blutspiegel zeigt. Hinzu kommt eine geringere Ausscheidung im Harn (Xylit 8 - 12 %). Hierin liegt ein gewisser, wenn auch nicht sehr erheblicher Vorteil der Fructose.

Zu erwägen wäre der Versuch, bei leberkranken und diabetischen Patienten Fructose und Xylit nebeneinander zu verabreichen, weil dadurch zwei insulinunabhängig verwertete Kohlenhydrate auf zwei gänzlich verschiedenen Wegen in den Stoffwechsel eingeschleust werden.

V. Zusammenfassung

Aufgabe der vorliegenden Arbeit sollte sein, die Verwertung intravenös zugeführter Fructose bei stoffwechselgesunden, leberkranken und diabetischen Personen zu untersuchen. Dabei erwies es sich als zweckmäßig, die Stoffwechselgesunden in jüngere und ältere Probanden zu unterteilen und bei den Leberkranken solche mit einem leichten und mit einem schweren Leberschaden zu unterscheiden. Dadurch sollte erkannt werden, ob das Lebensalter der Versuchspersonen bzw. die Schwere des Leberschadens die Utilisation der Fructose in irgendeiner Weise beeinflussen würde.

Alle Versuchspersonen erhielten nüchtern eine Infusion von 10%iger Fructose in einer Konzentration von 0,5 g pro kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 90 min. Zusätzlich wurde eine Gruppe von jüngeren stoffwechselgesunden Versuchspersonen unter verschärften Bedingungen geprüft. Diese Probanden erhielten 1,0 g Fructose pro kg Körpergewicht in einer Zeitspanne von 30 min. Die Ergebnisse sollten mit denen verglichen werden, die andere Autoren bei ähnlichen Versuchen mit den Zuckeralkoholen Xylit und Sorbit erzielt hatten. Bei allen Versuchspersonen wurden unmittelbar vor der Infusion sowie am Ende und in bestimmten Zeitabständen nach der Infusion die Blutspiegel von Glucose, Fructose und Lactat bestimmt. Die Bestimmung der Glucosespiegel erschien zweckmäßig, um zu erkennen, inwieweit die intravenöse Zufuhr von Fructose den Glucosestoffwechsel beeinflussen würde. Außerdem wurde von allen Patienten am Vortag und am Versuchstag der Harn in drei Portionen über 24 Stunden

gesammelt und auf Glucose und Fructose untersucht. Es zeigte sich, daß die zugeführte Fructose von allen Versuchspersonen rasch und nahezu vollständig utili- siert wurde, was sich an einem schnellen Absinken der Fructosespiegel im Blut und einem kräftigen Anstieg der Lactatspiegel zu erkennen gab. Die Ausscheidung im Harn überstieg nie 5 % der zugeführten Fructose- menge. Bei den Diabetikern ergab die Betrachtung der Stoffwechselbilanz, daß die in einer Höhe von durch- schnittlich 36 g zusätzlich zu der gewohnten Nahrungs- mittelmenge zugeführte Fructose nahezu vollständig ohne Verschlechterung von Blut und Harnzucker utili- siert wurde. Die Glucosemehrausscheidung dieser Pa- tienten betrug im Durchschnitt nur 1,6 g.

Die vorliegenden Ergebnisse wurden unter Berück- sichtigung der vorhandenen Literatur diskutiert.

VI. Literaturverzeichnis

- (1) Bernstein, A., Pletscher, A., Renschler, H.:
Zur Beeinflussung der Umsatzgeschwindigkeit
des Alkohols - Klin.Wschr. 33, 488 (1955)
- (2) Berthet, J., Jacques, P., Hennemann, G., Duve, Ch. de:
Influences hormonales sur la synthèse de
glycogène hépatique in vitro. - Arch. internat.
Physiol. 62, 282 (1954)
- (3) Dunker, E., Halbach, H.:
Spezifische Veränderungen des Gaswechsels durch
Fructose. - Zschr. klin.Med. 145, 477 (1949)
- (4) Eger, W.: Untersuchungen über den Einfluß der Glucose
und Fructose auf die toxische Leberschädigung. -
Acta hepatol. 5, 19 (1957)
- (5) Felber, J.P., Renold, A.E., Zahnd, G.R.:
The comparative metabolism of glucose, fructose,
galactose and sorbitol in normal subjects and
in disease states. - Mod.Probl.Paediatr. 4,
467 (1959)
- (6) Froesch, E.R., Prader, A., Wolf, H.P., Labhart, A.:
Die hereditäre Fructoseintoleranz. -
Helvet. paediatr. acta 14, 99 (1959)
- (7) Hers, H.G., Kusaka, T.:
Le métabolisme du fructose-1-phosphate dans le
foie. Biochim.biophys.acta 11, 427 (1953)
- (8) Hiller, J.: Die Laevuloseverwertung des acidotischen Dia-
betes mellitus. - Zschr. klin.Med. 153, 388
(1955)
- (9) Johannson, J.E.:
Untersuchungen über den Kohlenhydratstoff-
wechsel. - Skan.Arch.Physiol. 21, 1 (1909)
- (10) Johansson, J.E., Billström, J., Heijl, C.:
Die Kohlensäureabgabe nach Zufuhr verschiede-
ner Zuckerarten. -Skand.Arch.Physiol. 16, 263
(1904)

- (11) Kalk, H.: Zirrhose und Narbenleber. Entstehung, Klinik und Therapie, 2. Aufl., Ferdinand Enke, Stuttgart 1957
- (12) Klingenberg, H., Rosenkranz, W.: Untersuchungen über einen Mechanismus der eiweißsparenden Wirkung der Kohlenhydrate. - Biochem.Zschr. 323, 363 (1952)
- (13) Kuyper, Ch.M.A.: De fructokinase van de lever. - Dissertation, Utrecht 1955
- (14) Leubner, H., Gabel, F.: Grundlagen und Wirkungsweise der Lävuloseetherapie. - Wien.Zschr. inn.Med. 29,545 (1948)
- (15) Leuthardt, F., Testa, E.: Über die Phosphorylierung der Ketosen. - Helvet.physiol.pharmakol.acta 8, 67 (1950)
- (16) Leuthardt, F., Testa, E.: Die Phosphorylierung der Fructose in der Leber. - Helvet.chim.acta 34, 931 (1951)
- (17) Leuthardt, F., Testa E., Wolf, H.P.: Der enzymatische Abbau des Fructose-1-Phosphats in der Leber. - Helvet.chim.acta 36, 227 (1953)
- (18) Levine, R., Huddleston, B.: The mode of excretion of fructose by the dog. - Fed.Proc. 6, 151 (1947)
- (19) Mehnert, H., Stuhlfauth, K., Mehnert, B., Lausch, R., Hoeflmayr, A.: Vergleichende Untersuchungen zur Resorption von Glucose, Fructose und Sorbit beim Menschen. - Klin.Wschr. 37, 1138 (1959)

- (20) Mehnert, H., Förster, H.:
Untersuchungen zur Resorption von
Glucose, Fructose und Sorbit mit einer
neuen, Clearance-ähnlichen Methodik. -
Klin.Wschr. 39, 596 (1961)
- (21) Mehnert, H., Summa, J.D., Förster, H.:
Untersuchungen zum Xylitstoffwechsel
bei gesunden, leberkranken und diabeti-
schen Personen. - Klin.Wschr. 42, 382
(1964)
- (22) Mendeloff, A.J., Weichselbaum, T.E.:
The role of the human liver in the
assimilation of intervenously administered
fructose. - Metabolism, Baltimore 2, 450
(1953)
- (23) Miller, M., Drucker, W.R., Owens, J.E., Craig, J.W.,
Woodward, H.: Metabolism of intravenous fructose and
glucose in normal and diabetic subjects.-
J.Clin.Invest. 31, 115 (1952)
- (24) Miller, M., Murphy, J.L., Craig, J.W., Woodward, H.:
Studies in experimental diabetic acidosis:
comparisons of the effect of fructose
and glucose in the initial hours of
treatment. - J.Clin.Endocrin., Spring-
field 13, 866 (1953)
- (25) Moorhouse, J.A., Kark, R.N.:
Fructose and diabetes. - Amer.J.Med.
23, 46 (1957)
- (26) Nagao, S.:
Experimentelle Untersuchung des Verhaltens
verschiedener Heilmittel gegen die Phosphor-
leber, mit besonderer Berücksichtigung
therapeutischer Maßnahmen bei Phosphor-
vergiftung. - Zschr. exper.Med. 24, 529
(1934)

- (27) Neubauer, E.: Ist der Unterschied im Verhalten der Glykogenbildung aus Laevulose bzw. Dextrose beim Diabetiker für diesen charakteristisch? - Arch.exper. Path. Pharmak., Leipzig 61, 174 (1909)
- (28) Noorden, C. von: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung, Berlin 1917
- (29) Oppenheimer, S.: Über Milchsäurebildung in der künstlich durchströmten Leber. - Biochem.Zschr. 45, 30 (1912)
- (30) Pette, Ch.: Die Auswirkungen auf den Glucose, Fructose- und Sorbitstoffwechsel bei leberkranken und lebergesunden Patienten nach intravenöser Verabreichung von Sorbit. - Inaugural-Dissertation München 1961
- (31) Pflüger, E.: Über die Fähigkeit der Leber, die Circularpolarisation zugeführter Zuckerstoffe umzukehren. - Pflügers Arch.Physiol. 121, 559 (1907)
- (32) Pletscher, A.: Die Fructose. Biologie und Wirkung auf den Äthylalkoholstoffwechsel. - Helvet. med. acta 20, 100 (1953)
- (33) Pletscher, A., Fahrländer, H., Staub, H.: Fructoseumsatz bei Gesunden, Diabetikern und Leberkranken. - Helvet.physiol.pharmakol. acta 9, 46 (1951)
- (34) Prosiegel, R., Enghardt-Goelkel, A., Stuhlfauth, K.: Die Wirkung von Kohlenhydraten auf den Kaliumstoffwechsel bei Gesunden und Leberkranken. - Klin.Wschr. 33, 799 (1955)
- (35) Schmidt, F.H.: Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander. - Klin.Wschr. 39, 1244 (1961)

- (36) Sickert, M.: Stoffwechseluntersuchungen bei intravenöser Verabreichung hoher Sorbitmengen. Inaugural-Dissertation, München 1961
- (37) Siedek, H., Burian, K., Mylivec, O.: Die therapeutische Bedeutung der Laevulose. - Wien.klin.Wschr. 59, 842 (1947)
- (38) Slein, M.W., Cori, G.T., Cori, C.F.: A comparative study of hexokinase from yeast and animal tissues. - J. Biol. Chemistry 186, 763 (1950)
- (39) Strauss, E., Hiller, J.: Über den Einfluß der Fructose auf den Blutglucosespiegel des Diabetikers. - Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 228 (1951)
- (40) Strauss, E., Hiller, J.: Die Laevuloseverwertung des Diabetes mellitus und ihre biochemischen Grundlagen. - Aerztl.Forschg., Würzburg 4, 326 (1952)
- (41) Stuhlfauth, K.: Besonderheiten des Laevulosestoffwechsels. - Aerztl.Forschg., Würzburg 5, 414 (1951)
- (42) Stuhlfauth, K., Englhardt-Goelkel, A., Mehnert, H., Rottenhöfer, H.: Moderne Diabetes-Therapie und ihre Grundlagen. - Med. Klin. 51, 1672 (1956)
- (43) Stuhlfauth, K., Mehnert, H., Pette, Ch.: Das Verhalten des Glucose-, Fructose- und Sorbitstoffwechsels bei leberkranken und lebergesunden Patienten vor, während und nach intravenöser Infusion von Sorbit. - Med. Welt 25, 1367 (1960)
- (44) Summa, J.D.: Untersuchungen mit intravenös verabreichtem Xylit bei gesunden, leberkranken und diabetischen Versuchspersonen. - Inaugural-Dissertation, München 1964

- (45) Wildhirt, E.: Therapie des Leberkoma. - Verh.Ges.Ver-
dauungskrankheiten Bad Kissingen 1957.
Gastroenterologia. Suppl. 90, 63 (1958)
- (46) Wolf, H.P.: Biochemische Untersuchungen zur heredi-
tären Fructoseintoleranz. - Mod. Probl.
Paediatr. 4, 528 (1959)

L e b e n s l a u f

Ich, Joachim Sudergat, wurde am 8. Mai 1940 als Sohn des Arztes Dr. Johannes Sudergat und seiner Ehefrau Eva, geb. **Meierfeldt**, in Breslau geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Wittmund, Norderney und München trat ich am 1. September 1950 in das Alte Realgymnasium in München ein. Hier legte ich am 15. Juli 1959 die Reifeprüfung ab und begann im Wintersemester 1959/60 mit dem Medizinstudium an der Universität München. Am 22. Februar 1962 bestand ich das Physikum. Nach einem Semester in Kiel kehrte ich wieder nach München zurück und meldete mich im Wintersemester 1964/65 zum Staatsexamen, das ich am 15.6.65 beendete.

